

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

837

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges Emile BAULON

né le 12 Octobre 1913 à Agen (Lot et Garonne)

Essai d'exploration fonctionnelle des reins

par la Théophylline-éthylène-diamine

Président : Maurice VILLARET Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI

1939

827

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges Emile BAULON

né le 12 Octobre 1913 à Agen (Lot et Garonne)

Essai d'exploration fonctionnelle des reins

par la Théophylline-éthylène-diamine

Président : Maurice VILLARET Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	HIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.

VI. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER. ..	
DONZELOT ..		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Avec ma plus profonde gratitude
pour les sacrifices qu'ils se sont imposés
afin que je puisse mener à bien
mes études médicales.*

A MA GRAND'MERE

A MON FRERE

A MA BELLE-SŒUR

AUX MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Maurice VILLARET

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Propédeutique
Médecin de l'hôpital Broussais

*qui nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

A Monsieur le Professeur agrégé Justin BESANÇON

Médecin de l'hôpital Broussais

qui nous a inspiré l'idée de ce travail et nous a constamment guidé de ses conseils pour le mener à bien. Notre séjour comme externe à sa consultation restera toujours gravé dans notre mémoire, tant pour les connaissances que nous y avons acquises que pour la cordialité avec laquelle il nous y prodigua son enseignement.

Notre très profonde et très respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BARBIER

Chef de Laboratoire de Chimie à l'hôpital Broussais

*qui a si obligeamment, et dans une si
grande part, contribué à l'élaboration
de cette thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages

1934-1935. Professeur Marcel LABBE (*in memoriam*).

1935-1936. Professeur OMBREDANNE.

1936. Docteur RIST.

Externat

1936. Professeur agrégé VELTER.

1936-1937. Docteur BRECHOT.

1937-1938. Professeur Marcel LABBE (*in memoriam*).

1938. Docteur MARQUEZY.

1938-1939. Professeur agrégé Justin BESANÇON.

1939. Docteur CHIRIE.

A Monsieur le Docteur REINHOLD

A Monsieur le Professeur agrégé BOULIN

A Monsieur le Professeur agrégé DIGONNET

A Monsieur le Docteur LAUNAY

A Monsieur le Docteur FAUVERT

A Madame le Docteur BERTRAND-FONTAINE

A MES CONFERENCIERS

A MES INTERNES

A MES CAMARADES D'ETUDES

Qu'il nous soit permis, avant de commencer à écrire cette thèse, de remercier M. le Professeur Villaret, qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter de la présider, et aussi qui a mis à notre disposition les admirables installations de son service de l'hôpital Broussais, grâce auxquelles il nous a été donné de réaliser ce modeste travail.

Nous remercions aussi, bien chaleureusement, M. le Professeur agrégé Justin Besançon, notre Maître, qui nous a inspiré l'idée de cette thèse et qui nous a prodigué, à sa consultation de Médecine de l'hôpital Broussais, son inestimable enseignement et nous a toujours guidé de ses conseils éclairés.

Merci enfin à M. le Docteur Barbier, chef du Laboratoire de Chimie du Service de M. le Professeur Villaret, pour la part si grande et si active qu'il a prise dans la réalisation de ce travail.

INTRODUCTION

Lorsque, avec M. le Professeur agrégé Justin Besançon, et M. le Docteur Barbier, nous avons entrepris ce travail, nous nous propositions de réunir un assez grand nombre de dosages et d'observations, qui, semble-t-il, nous auraient permis d'aboutir à des conclusions intéressantes. Malheureusement, les circonstances actuelles nous obligent à écourter ce travail, et nos conclusions ne pourront être appuyées sur des bases aussi solides.

C'est pourquoi nous nous excusons auprès de nos Maîtres absents, dont l'aide précieuse devait nous permettre de réaliser une thèse plus intéressante. Nous avons l'intention d'essayer de mettre au point un procédé d'exploration fonctionnelle des reins, par l'action de la théophylline-éthylène-diamine, procédé qui, semble-t-il, aurait pu, dans quelques cas, aider le clinicien, sinon à faire le diagnostic de certaines affections rénales, tout au moins à en fixer le pronostic. Nous aurions voulu aussi, grâce à l'épreuve de Rehberg, essayer de confirmer ou d'infirmer certaines théories du fonctionnement rénal.

Malheureusement, le peu de dosages et d'observations que nous avons eu le temps de réunir, ne nous permettent de montrer l'utilité de l'aminophylline que dans un but pronostic.

Dans un premier chapitre, nous commencerons par rappeler les propriétés physiologiques et thérapeutiques de la théophylline-éthylène-diamine.

Dans un deuxième chapitre, consacré aux épreuves rénales employées par nous dans ce travail, nous nous bornerons à rappeler les principaux éléments relatifs au coefficient de Van Slyke, la constante d'Ambard et l'épreuve d'élimination de la P. S. P. étant d'un usage trop courant en France pour avoir besoin d'y revenir.

LA THEOPHYLLINE-ETHYLENE-DIAMINE

La théophylline, substance du groupe des xanthines ou bases puriques, dont font également partie la théobromine et la caféine, fut extraite pour la première fois, il y a cinquante ans, des feuilles de thé, où elle existe en quantité infime.

Plus tard, on fit sa synthèse en partant de l'acide urique. La substance ainsi obtenue était encore presque complètement insoluble, et son absorption déterminait des phénomènes d'intolérance assez grave.

C'est en 1908 que Grüter, combinant la théophylline avec l'éthylène-diamine, réalisait un corps soluble, doué de puissantes propriétés pharmacodynamiques : la théophylline-éthylène-diamine ou aminophylline. Dessauer, la même année, et Miller, quatre ans plus tard, en 1912, mettaient en évidence les trois actions principales de l'aminophylline, sur la diurèse, le cœur, les coronaires.

Depuis longtemps employée à l'étranger, l'aminophylline a été introduite en France il n'y a que quelques années, mais son emploi s'y est rapidement étendu, à la suite de travaux éminents et nombreux, parmi lesquels nous citerons ceux de : Jacques Delagrange, Charles Laubry, Boudier.

A l'heure actuelle, la théophylline-éthylènediamine, corps uniquement synthétique, est préparée par deux procédés à partir de deux substances :

La trioxypurine d'une part, la diméthylurée et l'acide cyanacétique d'autre part. C'est Delagrange et Boudier qui, en France, ont mis au point les méthodes de préparation. L'aminophylline ainsi préparée contient environ 80 % de théophylline, et 20 % d'éthylène-diamine. Elle donne une solution aqueuse, nettement alcaline et incolore.

Nombreux sont les physiologistes qui ont montré que l'aminophylline est douée d'une action sympatholitique, et que sa propriété principale est une action de vasodilatation artériolaire. C'est d'ailleurs cette action, qui, par son intensité particulière sur le système coronaire et sur le rein, entraîne une action secondaire sur le cœur et sur la diurèse.

Nous allons rapidement rappeler ces actions principales.

A. — ACTION CARDIO-VASCULAIRE :

1° Action sur les artères coronaires :

Etudiée sur le cœur isolé, perfusé, et sur la préparation cœur-poumon de Starling, cette action vaso-dilatatrice de l'aminophylline sur les coronaires s'est révélée entièrement plus puissante que celles des autres vasodilatateurs précédemment utilisés. On peut, en effet, conclure des expériences de Guggenheimer, Sassa, Smith, Miller et Graber, sur le chat et le lapin, qu'alors que les nitrites, la théobromine, la caféine et la théophylline augmentent le débit coronarien respectivement de : 33 %, 40 %, 41 % et 45 %, l'aminophylline donne une augmentation de 80 %. De même sur la vitesse circulatoire, c'est encore l'aminophylline qui est de **beaucoup la plus active**.

D'autre part, Fischer, Guggenheimer et Miller ayant constaté que l'augmentation du débit coronarien, provoquée par l'aminophylline, s'accompagne d'une diminution de volume du cœur, rendent responsable de ce phénomène l'élévation du tonus du myocarde.

Au cours de ces dernières années enfin, cette même action a été mise en évidence par Fowler, Hurevitz et Smith sur des coronaires expérimentalement lésées, et Charles Laubry, P. Soulié et P. Laubry ont vérifié et précisé ces phénomènes au moyen de l'électrocardiographie.

2° Action sur la tension artérielle :

Chez le chien chloralosé, Martinetti a observé un abaissement de la tension artérielle de 2 à 3 cm. de mercure, après une injection intra-veineuse de 30 à 60 milligrammes de théophylline-éthylène-diamine.

Dans un travail récent, Van Heerswyngghels a montré que, chez l'homme sain, l'injection intra-veineuse de 480 milligrammes d'aminophylline provoque, après une

phase d'hypertension très courte, une chute de la tension intra-fémorale, atteignant 2 à 3 cm. de mercure, une minute après le début de l'expérience. Le retour à la pression initiale se fait en 2 minutes environ. Chez les hypertendus, la baisse de pression atteint 3 cm. 5 et persiste encore sensiblement 6 minutes après le début de l'expérience.

Cette action est attribuée, par les auteurs, à la vasodilatation périphérique.

3° Action sur le myocarde :

Le rôle toni-cardiaque de l'aminophylline est moins certain que son rôle vaso-dilatateur ; il est admis, cependant, par certains auteurs. Smith, Miller et Graber ont montré que cette substance augmente le débit systolique de 40 à 90 %, mais il est vraisemblable que cette action est due à l'amélioration de l'irrigation coronarienne.

B. — ACTION SUR LE REIN

Expérimentalement, l'aminophylline est capable d'augmenter la diurèse aqueuse et de favoriser l'élimination de chlorure. D'après Stockton, l'augmentation de la diurèse commencerait à la 4^e heure et atteindrait son maximum à la 22^e heure après absorption du produit. Curtis signale qu'après l'injection d'aminophylline, il se produit une augmentation de la chlorémie précédant la diurèse.

Il semble donc que, dans un premier temps, se produit un passage du chlore des tissus vers le sang, l'élimination ne se faisant que dans un deuxième temps.

Cette augmentation de la chlorémie est particulièrement intense chez les œdémateux. Chez le chien atteint de néphrite chronique, Brion a obtenu une forte augmentation de la diurèse aqueuse avec accroissement des éliminations chlorée et uréique, abaissement du chlore plasmatique et globulaire, et élévation de la perméabilité rénale à la P. S. P. — Johannès, Prandsen et Knud-O'Moller, étudiant l'action de l'aminophylline chez le lapin atteint de néphrite expérimentalement provoquée, ont obtenu une amélioration de la perméabilité du rein lésé.

Le mécanisme de cette action diurétique est, d'ailleurs, complexe et discuté. D'après Schmitz, l'aminophylline provoque une augmentation de la filtration glomérulaire sans modification de la réabsorption tubulaire. Pour Ellinger, il s'agit d'une modification de la tension osmotique des colloïdes plasmatiques. — Pour Lemésie, enfin, qui a étudié l'élimination des colorants sur le rein isolé, il y aurait une action directe sur les cellules des tubes contournés. Mais quoi qu'il en soit, le rôle vaso-dilatateur de l'aminophylline doit être considéré ici encore comme très important, et l'oncographie

rénale le montre bien. Quelques auteurs ont voulu établir une comparaison entre les actions diurétiques de l'aminophylline et des composés mercuriels. — Les uns ont montré que la teneur en chlore du rein, à peine modifiée par l'aminophylline, l'est nettement avec les diurétiques mercuriels; les autres ont constaté, que la filtration glomérulaire était beaucoup plus accrue par l'aminophylline que par les sels mercuriels.

Une chose surtout est certaine et capitale si l'on compare les deux diurétiques, c'est l'absence totale de toxicité de la théophylline-éthylène-diamine.

C. — ACTION SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE
ET LE SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF

Nous signalerons simplement que l'aminophylline possède une action analeptique respiratoire importante. Il s'agit là d'une action chimique directe sur le centre respiratoire et non d'une action sur les zones réflexogènes sino-carotidiennes. Enfin, Léon Binet, Jeanne Lévy et Justin Besançon ont montré que cette substance, ainsi que tous les autres corps de la série xanthique, jouit d'une propriété sympatholitique.

— De toutes ces recherches expérimentales, on a tiré un certain nombre d'indications thérapeutiques de la théophylline-éthylène-diamine.

Nous nous bornerons ici à les énumérer.

On donne ce produit :

Dans l'angine de poitrine, dans l'infarctus du myocarde, dans l'insuffisance cardiaque avec circulation coronarienne déficiente, dans les dyspnées et, en particulier, l'asthme cardiaque et la dyspnée de Cheyne-Stokes d'origine circulatoire. — Dans les néphrites aiguës et chroniques, certains considèrent l'aminophylline comme la plus efficace des bases xanthiques.

Pour Lipschitz, elle provoquerait l'élimination, non seulement du chlorure de sodium, mais aussi de l'urée et des autres produits métaboliques.

Elle a été employée aussi par certains dans la lithiase rénale, dans la cirrhose avec œdème et ascite, dans l'oligurie des maladies infectieuses.

En un mot, l'aminophylline paraît susceptible de rendre des services au cours de nombreuses affections, où l'on désire un relèvement de la diurèse; son innocuité permet de l'employer dans beaucoup de cas où les diurétiques mercureux sont contre-indiqués.

Si nous nous sommes étendus aussi longuement sur les actions physiologiques de l'aminophylline, c'est pour bien montrer que si certaines propriétés de ce produit sont actuellement connues et prouvées, il existe encore, sur ce sujet, beaucoup de points à élucider, en particulier sur le plan de la pathologie rénale. — C'est pourquoi nous avons entrepris les travaux que nous relatons dans cette thèse.

Nous nous sommes tout d'abord attachés à mettre sur pied un procédé d'exploration de la fonction rénale, tout au moins de la fonction uréique si importante de cet organe. — Nous avons entrevu la possibilité, grâce à l'aminophylline, d'évaluer, dans une certaine mesure, l'intensité de l'atteinte des reins dans leurs fonctions, par là même, de fixer approximativement un pronostic et, peut-être aussi, de tirer des conclusions thérapeutiques.

Nos travaux sont basés sur les modifications que peut apporter l'injection intra-veineuse d'aminophylline, à des constantes d'Ambard, à des coefficients de Van Slyke, à des épreuves d'élimination de la P. S. P. pathologiques.

LE COEFFICIENT DE VAN SLYKE

En 1921, Austin, Stillmann et Van Slyke découvrent les lois qui, selon eux, régissent l'excrétion uréique. Elles diffèrent de celles d'Ambard par le fait qu'elles tiennent compte du volume urinaire.

Ils sont arrivés à l'élaboration de deux lois :

Première loi : avec un volume urinaire égal ou supérieur à 2 cm³ par minute, l'excrétion uréique est directement proportionnelle à la concentration uréique du sang.

Deuxième loi : avec un volume urinaire inférieur à 2 cm³ par minute, l'excrétion uréique varie en proportion de la racine carrée du volume urinaire.

En d'autres termes : avec des urines abondantes, l'excrétion uréique urinaire par minute est égale à l'urée contenue dans un volume constant de sang. Le volume serait de 75 centimètres cubes chez l'adulte normal. Ce rapport direct entre l'urée sanguine et l'urée urinaire ne joue que si le volume dépasse 2 cm³ par minute. C'est le « Maximum Clearance », ou le volume de sang qu'une excrétion urinaire de 1 minute arrive à débarrasser de son urée.

U.V.

$$\text{Cm (Maximum Clearance)} = \frac{\text{U.V.}}{\text{S}} = 75 \text{ cc.}$$

V = volume des urines en centimètres cubes par minute.

U = concentration de l'urée urinaire.

S = concentration de l'urée sanguine.

Si le volume des urines tombe au-dessous de 2 cc. par minute, l'épurement du sang en urée ne se fait pas sous un rapport constant, mais varie en proportion de la racine carrée du volume urinaire.

C'est le « Standard Clearance », ou Cs., qui n'est autre que le volume de sang, qu'un centimètre cube d'urine, sécrétée en 1 minute, arrive à débarrasser de son urée. Ce volume de sang correspond pour Van Slyke à 54 cm³ en moyenne.

$$\text{Cs.} = \frac{U \vee V}{S}$$

En résumé, le « Standard Clearance » est la capacité d'élimination uréique des reins, lorsque le volume urinaire moyen est de 1 cm³ par minute.

Le « Maximum Clearance » traduit la capacité d'élimination uréique maxima, dont le rein soit capable, grâce à un important volume urinaire, atteignant ou dépassant 2 cm³ par minute.

En pratique, il est commode de pouvoir calculer ces formules en pourcentage de la moyenne normale, et une correction facile permet d'écrire :

$$\text{Cm} = \frac{100 \text{ U.V.}}{15 \text{ S}} = 1,33 \frac{\text{U.V.}}{\text{S}} = 96 \% \text{ par exemple.}$$

$$\text{Cs} = \frac{100 \text{ U} \vee \text{V}}{54 \text{ S}} = 1,85 \frac{\text{U} \vee \text{V}}{\text{S}} = 85 \% \text{ par exemple.}$$

Résultats. — Tous les auteurs sont d'accord pour donner à l'épreuve normale une zone d'oscillation très large, allant de 52 % à 132 %. C'est là le gros intérêt de l'épreuve, qui semble refléter mieux que tout autre la souplesse fonctionnelle, qualité majeure du rein normal.

En principe, si le Van Slyke est supérieur à 75 %, il n'y a pas d'atteinte rénale.

S'il est entre 75 % et 50 %, il est douteux.

S'il est inférieur à 50 %, l'altération fonctionnelle est certaine.

S'il est inférieur à 20 %, il traduit le stade terminal de l'insuffisance rénale.

Au-dessous de 10 %, on est en présence d'une urémie cliniquement constatée.

Enfin, au-dessous de 5 %, le pronostic est fatal en quelques jours.

Ce sont là les règles édictées par Van Slyke et fort en faveur dans certains pays étrangers.

OBSERVATIONS

Avant de rapporter nos observations, nous indiquons la technique suivie par nous pour l'épreuve à la théophylline-éthylène-diamine.

Nous avons d'abord établi, avec la technique habituelle, la constante d'Ambard et le coefficient de Van Slyke. Nous avons ensuite injecté par voie intra-veineuse 25 centigrammes d'aminophylline et nous avons recalculé, aussitôt après l'injection, la constante d'Ambard et le Van Slyke.

Il s'agit donc là d'une technique relativement simple et d'une inocuité presque absolue, l'injection de 0 cc. 25 d'aminophylline ne déterminant qu'exceptionnellement des phénomènes de choc.

Observation N° 1. — Lh..., Victor, 38 ans, cimentier.

Le malade entre dans le service du Professeur Villaret, le 1^{er} mars 1939, pour œdème des membres inférieurs. Il a fait une angine érythémato-pultacée trainante en décembre 1938. Quinze jours après le début de l'angine apparaît un œdème des membres inférieurs, sans hématurie et sans température. Cet œdème serait survenu à la suite d'un refroidissement et aurait été précédé, la veille, par une douleur à type sciatique. C'était un œdème blanc, indolore, et ne dépassant pas le haut des cuisses.

Pas de réveil de l'angine.

Le malade suit un régime sans sel et l'œdème disparaît en 8 jours.

Pas de troubles digestifs ni oculaires.

Antécédents : rien à signaler.

A l'examen le 1^{er} mars :

La température est entre 37° et 38°.

Léger éréthisme cardiaque.

Tension artérielle : 15-9.

Le reste de l'examen est normal.

Urines : Albumine variant entre 0 gr. 50 et 1 gr. par litre.

Présence de cylindres granuleux, de leucocytes et d'assez nombreuses hématies.

La diurèse varie de 1 litre 500 à 2 litres.

Urée sanguine : 0,49 0/00.

B. W. : négatif.

Le 10 mars : urée sanguine : 0,41 0/00.

Le 12 avril : urée sanguine : 0,34 0/00.

Le 17 mars : P. S. P. en 70 minutes : 20 %.

Constante d'Ambard : 0,187.

Coefficient de Van Slyke : 36 %.

Le 4 avril : urée sanguine : 0,44 0/00.

P. S. P. en 70 minutes : 20 %.

Constante d'Ambard : 0,88.

Coefficient de Van Slyke : 74 %.

Le 24 mai : on pratique l'épreuve à la théophylline-éthylène-diamine.

Avant l'injection, l'urée sanguine est à 0,28 0/00; l'urée urinaire à 18 0/00. Le débit uréique est : 8 gr. 97.

Constante d'Ambard : 0,102.

Coefficient de Van Slyke : 71 %.

Après l'injection d'aminophylline :

Urée sanguine : 0,36 0/00. Urée urinaire : 15 0/00.

Débit uréique : 35 gr. 38.

Constante d'Ambard : 0,07.

Coefficient de Van Slyke : 98 %.

Observation N° 2. — Dev..., Numa, 16 ans, apprenti boucher. Malade entré dans le service du Professeur Villaret, le 11 mai 1939, pour séquelles de néphrite.

Il a présenté en 1935, 1936 et 1938 des phlegmons de l'amygdale.

Le 27 février 1939, il fait un nouveau phlegmon de l'amygdale qui nécessite l'incision au 5^e jour; 8 jours plus tard apparaît, au niveau du scrotum, un œdème qui envahit progressivement la paroi abdominale, les lombes, la face et les malléoles. Une analyse d'urines, pratiquée à ce moment, révèle 12 grammes d'albumine par litre.

Pendant 2 ou 3 jours, le malade aurait fait de légères hématuries.

Le régime sans sel fait régresser et disparaître les œdèmes en une huitaine de jours, et l'albumine le 1^{er} mai.

Dans les antécédents, on retrouve, outre les phlegmons de l'amygdale, une scarlatine sans néphrite, une rougeole et les oreillons.

A l'examen le 11 mai :

Léger retard du développement.

Température entre 37° et 38°.

Tension artérielle à 12-5 1/2.

Examen général normal.

Les urines sont claires, contiennent des polynucléaires et quelques hématies. La diurèse varie de 1 à 2 litres.

Urée sanguine : 0,25 0/00.

Constante d'Ambard : 0,154.

Coefficient de Van Slyke : 30 %.

P. S. P. en 15 minutes : 15,6 %.

Le 15 mai 1939 :

Avant l'injection d'aminophylline :

Urée sanguine : 0,35 0/00. Urée urinaire : 7 gr. 25 0/00.

Débit uréique : 10 gr. 44.

Constante d'Ambard : 0,154.

Coefficient de Van Slyke : 38 %.

Après injection de théophylline-éthylène-diamine :

Urée sanguine : 0,39 0/00. Urée urinaire : 7 gr. 25 0/00.

Débit uréique : 12 gr. 34.

Constante d'Ambard : 0,158.

Coefficient de Van Slyke : 37 %.

Observation N° 3. — G..., Marie-Louise, 31 ans.

Entre dans le service du Professeur Villaret, le 24 avril 1939, pour néphrite.

Le 14 mars, à la suite d'une forte angine avec atteinte de l'état général et température à 40°, la malade fait une hématurie avec douleurs lombaires, surtout marquées à droite, et irradiant vers les organes génitaux.

Une analyse des urines alors pratiquée donne :

Volume en 24 heures : 800 cc.

Présence de sang, et de cylindres granuleux.

Albumine : 0 gr. 55 par litre.

Urée sanguine : 0 gr. 83.

Antécédents : Depuis l'âge de 18 ans, angines à répétition survenant l'hiver, et toujours accompagnées de douleurs lombaires, mais sans hématurie.

On n'avait jamais pratiqué d'analyse d'urine.

Scarlatine à 12 ns.

A 19 ans, épisode pulmonaire avec amaigrissement et hémoptysies. Repos de 6 mois à la campagne.

1 enfant de 2 ans 1/2 bien portant.

2 fausses couches spontanées.

A l'examen le 24 avril 1939 :

Cœur normal. Tension artérielle : 14-7.

Poumons normaux.

Foie et rate : normaux.

Pas de douleur rénale.

Légère constipation.

Le 26 avril 1939 :

Culot urinaire : quelques hématies. Pas de B. K.

Albumine : 0 gr. 15 par litre.

Urée sanguine : 0,39 0/00.

Constante d'Ambard : 0, 160.

Diurèse variant entre 1 et 2 litres.

Du 30 avril au 1^{er} mai :

Epreuve de l'eau :

De 19 h. à 7 h. : Volume : 340 cc. Densité : 1010

De 7 h. à 9 h. : — : 365 cc. — 1005

De 9 h. à 19 h. : — : 340 cc. — 1012

Le 23 mai :

Avant injection d'aminophylline :

Volume : 30 cc. en 70 minutes.

Urée sanguine : 0,34 0/00. Urée urinaire : 17 gr. 50 0/00.

Débit uréique : 10 gr. 80.

Constante d'Ambard : 0,117.

Coefficient de Van Slyke : 62 %.

Après injection d'aminophylline :

Volume : 90 cc. en 63 minutes.

Urée sanguine : 0,35 0/00. Urée urinaire : 10 0/00.

Débit uréique : 20 gr. 57.

Constante d'Ambard : 0,097.

Coefficient de Van Slyke : 63 %.

Observation N° 4. — St..., Eugénie, 73 ans.

Malade entrée dans le service du Professeur Villaret, le 19 avril 1939, pour grippe et congestion pulmonaire gauche. Très dyspnéique à son entrée.

A l'auscultation : râles humides dans le champ pulmonaire gauche, surtout à la base.

Température : 38°.

Cœur : bruit de galop.

Tension artérielle : 18-10.

Foie, rate et réflexes : normaux.

Urée sanguine : 0,35 0/00.

La ponction pleurale ramène un liquide légèrement purulent, mais aseptique.

La malade reçoit, pendant 10 jours, X gouttes de digitaline et, du 4 au 10 mai, XXX gouttes de Scillarène et 0 gr. 10 d'acétycholine.

Le 2 mai : La température est à 37°5.

Le 5 mai : Tension artérielle : 19-12.

Le 10 mai : A sa sortie, la malade est apyrétique, les poumons sont dégagés, et le cœur régularisé. La diurèse a varié de : 500 cc. à 1 litre 300.

Le 29 avril, après le traitement digitalique, on a pratiqué l'épreuve à la théophylline-éthylène-diamine.

Avant l'injection :

Volume : 7 cc. en 48 minutes.

Urée sanguine : 0,36 0/00. Urée urinaire : 19 gr. 87 0/00.

Débit uréique : 4 gr. 17.

Constante d'Ambard : 0,187.

Coefficient de Van Slyke : 37 %.

Après l'injection :

80 cc. en 43 minutes.

Urée sanguine : 0,32 0/00. Urée urinaire : 9 gr. 50 0/00.

Débit uréique : 25 gr. 45.

Constante d'Ambard : 0,081.

Coefficient de Van Slyke : 74 %.

Observation N° 5. - - Pe..., Lucie, 54 ans.

La malade entre dans le service du Professeur Villaret, le 24 janvier 1939, pour hypertension avec lésions rétiniennes. Au mois de décembre 1938, la malade éprouve la sensation d'un voile devant l'œil droit, avec tache sombre, entourée d'un petit pointillé.

L'examen du fond d'œil révèle alors des lésions rétiniennes d'origine vasculaire.

La tension artérielle est à ce moment : 29-13.

Antécédents : Pneumonie il y a 10 ans.

Il y a 6 ans : gros cœur, à l'examen radiologique.

Il y a 2 ans : asthénie, palpitations et éblouissements.

La tension artérielle était alors à : 26-10.

Le 24 janvier 1939 :

Bon état général. Légère dyspnée d'effort.

Cœur : éclat du 2^e bruit. Léger souffle systolique.

Tension artérielle : 28-13.

Pression veineuse : 31.

Poumons : normaux.

Foie, rate et réflexes normaux.

Traitement : ouabaine - opium - gardénal. Repos au lit.

Le 8 février :

Tension artérielle : 27-14 1/2.

Urée sanguine : 0,55 0/00.

Le 11 février :

Urée sanguine : 0,54 0/00. Urée urinaire : 14,85 0/00.

Constante d'Ambard : 0,171.

Coefficient de Van Slyke : 57 %.

P. S. P. en 70 minutes : 50 %.

Urines : quelques hématies. Albumine : 0 gr. 50 par litre.

Le 17 mars :

Coefficient de Van Slyke : 57 %.

Constante d'Ambard : 0,125.

Le 31 mars :

P. S. P. en 70 minutes : 47 %.

Le 22 avril :

Avant injection d'aminophylline :

Volume : 40 cc. en 36 minutes. Urée urinaire : 15 gr. 75 0/00.

Débit uréïque : 25 gr. 20. Urée sanguine : 0,53 0/00.

Constante d'Ambard : 0,118.

Coefficient de Van Slyke : 57 %.

Après injection d'aminophylline :

Volume : 140 cc. en 54 minutes.

Urée sanguine : 0,50 0/00. Urée urinaire : 8 gr. 85 0/00.

Débit uréïque : 30 gr. 80.

Constante d'Ambard : 0,119.

Coefficient de Van Slyke : 57 %.

Observation N° 6. — Su..., André, 24 ans.

Le malade entre dans le service du Professeur Villaret, le 16 avril 1939, pour albuminurie.

Au début de mars 1939, le malade fait un épisode aigü, infectieux, étiquetté grippe, avec température à 39°, angine, céphalée, courbature et malaise général. Pas de vomissement, pas d'éruption, pas d'hématurie.

L'épisode aigü dure 5 jours.

Au cours de la maladie, apparaît un œdème de la face et surtout des paupières.

Une analyse d'urine pratiquée à ce moment, révèle une albuminurie à 8 grammes par litre.

Le 16 avril :

Température normale.

Pas d'œdème, pas de desquamation.

Langue et gorge : normales.

Tension artérielle : 13 1/2-7 1/2.

Examen général normal.

Les reins ne sont pas perceptibles à la palpation, et on ne réveille aucune douleur à la pression.

Les urines sont claires et limpides, de volume normal : 1 l. 500 à 2 litres par 24 heures.

L'albuminurie variera dans les jours suivants, de 5 à 9 grammes par litre.

Antécédents : pas de scarlatine.

Examens de laboratoire :

Urines : cylindres granuleux, rares polynucléaires, présence de sang mais pas d'hématie visible.

Pas de B. K.

Existence de corps biréfringents.

Sang : urée 0,32 0/00. B. W. négatif.

Cholestérol : 4 gr. 09.

Lipides : 10 gr. 44.

Protéines : 60 0/00.

Sérine : 27,5.

Globuline : 32,5.

S

— = 0,84.

G

Fibrine : 5,36.

Temps de cinélyse à l'eau : 139 secondes.

Constante d'Ambard : 0,110.

P. S. P. en 70 minutes : 54 %.

Le 22 avril :

Avant injection d'aminophylline :

Volume : 120 cc. en 36 minutes.

Urée sanguine : 0,50 0/00. Urée urinaire : 7 0/00.

Débit uréïque : 33 gr. 60.

Constante d'Ambard : 0,118.

Coefficient de Van Slyke : 68 %.

Après injection d'aminophylline :

Volume 180 cc. en 36 minutes.

Urée sanguine : 0,45 0/00. Urée urinaire : 6,75 0/00.

Débit uréïque : 48 gr. 60.

Constante d'Ambard : 0,090.

Coefficient de Van Slyke : 89 %.

Observation N° 7. — Va...

Malade jeune, atteint d'un syndrome de néphrose avec néphrite, et de nanisme rénal.

(Observation absente).

Le 15 juin 1939 :

Constante d'Ambard : 0,203.

Coefficient de Van Slyke : 32 %.

P. S. P. en 70 minutes : 20 %.

Le 26 juin 1939 :

Après injection d'aminophylline :

Volume : 150 cc. en 36 minutes.

Urée sanguine : 0 gr. 48 0/00.

Urée urinaire : 2 gr. 25 0/00.

Débit uréïque : 13 gr. 50.

Constante d'Ambard : 0,118.

Coefficient de Van Slyke : 25 %.

P. S. P. en 70 minutes : 23 %.

INTERPRETATION DES OBSERVATIONS

Dans l'observation n° 1, il s'agit d'un malade de 38 ans, atteint de néphrite post-angineuse, avec œdèmes des membres inférieurs, sans douleur rénale, sans troubles digestifs, avec température peu élevée, tension artérielle normale, albuminurie entre 0 gr. 50 et 1 gr., urée sanguine à 0,49 0/00, cylindres granuleux, hématies et leucocytes dans les urines, et bonne diurèse. C'est en somme une néphrite en apparence bénigne, évoluant vers la guérison. Cependant, alors que l'urée sanguine est redescendue à la normale le 12 avril, la constante d'Ambard reste encore élevée, le Van Slyke diminué et la P. S. P. très basse. Malgré la persistance de cette atteinte rénale, on peut admettre que les reins de ce malade ne sont pas profondément et définitivement lésés et ceci, grâce à l'épreuve de la théophylline-éthylène-diamine. En effet, après injection de ce produit, la constante d'Ambard et le Van Slyke, dont les valeurs respectives étaient de 0,102 et 71 %, redeviennent normaux à 0,07 et 98 %.

Cette action de la théophylline-éthylène-diamine traduit donc une bonne souplesse rénale, et c'est là la principale caractéristique du bon fonctionnement de cet organe.

En effet, Porge a dit avec raison dans sa thèse :

« Les modifications de la capacité fonctionnelle des reins, ou élasticité rénale, qui reflètent l'effort de l'organe, s'estompent et disparaissent avec les progrès de la maladie. Certes, les chiffres s'abaissent, mais ils deviennent plus constants, et cette fixité dans l'effort est vraiment la caractéristique de l'atteinte rénale. »

L'observation n° 6, relative à un malade de 24 ans, atteint de néphrite aiguë avec syndrome urinaire et

humoral de néphrose lipoïdique, nous amène aux mêmes conclusions, l'épreuve à l'aminophylline ayant fait tomber la constante d'Ambard de 0,118 à 0,090 et monter le coefficient de Van Slyke de 68 % à 89 %.

Dans l'*observation* n° 2, il s'agit d'un malade âgé de 16 ans, entré dans le service à la suite d'une néphrite post-angineuse avec albuminurie à 12 gr. et de petites hématuries. On note chez ce malade un certain retard du développement.

L'épreuve à l'aminophylline, pratiquée chez lui le 15 mai, est négative, c'est-à-dire que la constante d'Ambard et le Van Slyke ne sont pas influencés par l'injection du diurétique et restent pathologiques à 0,158 et 37 %.

Or, si l'on remarque que le sujet a présenté à diverses reprises des phlegmons de l'amygdale, on peut admettre que son atteinte rénale est déjà assez ancienne, et qu'évolue lentement chez lui une néphrite subaiguë, dont le pronostic doit être assez réservé, du fait de la disparition de son élasticité rénale, traduite par le résultat négatif de l'épreuve à l'aminophylline.

Il en est de même pour le malade de l'*observation* n° 3, âgé de 21 ans, entré dans le service pour néphrite post-angineuse avec douleurs lombaires, hématurie, cylindrurie, albuminurie à 0 gr. 55 et urée sanguine à 0, 83 0/00. Le sujet ayant fait, depuis l'âge de 18 ans, des angines à répétition avec chaque fois douleurs lombaires, il est vraisemblable que nous sommes en présence d'une néphrite subaiguë, à évolution lente, ayant débuté il y a plusieurs années. Dans ce cas, en effet, l'injection intra-veineuse d'aminophylline n'a aucune action sur le Van Slyke, et si la constante d'Ambard tombe de 0,117 à 0,097, on peut penser que ceci est dû à la présence d'une oligurie, supprimée par le diurétique. Dans ce cas encore, la disparition de l'élasticité rénale doit faire réserver le pronostic.

Dans l'*observation* n° 5, il s'agit d'un malade de 54 ans, atteint d'hypertension avec lésions rétiniennees d'origine vasculaire, et atteinte rénale, traduite par une albuminurie à 0 gr. 50, une azotémie à 0,55 0/00, une constante d'Ambard à 0,171, un Van Slyke à 13,30 % et une P. S. P. en 70 minutes à 50 %.

Chez ce malade, l'injection d'aminophylline n'amène absolument aucune modification des épreuves d'élimination urcique. Il s'agit donc là d'un rein absolument rigide, vraisemblablement scléreux, et le pronostic doit être considéré comme très défavorable.

De même dans l'*observation* n° 7, relative à un malade jeune atteint de néphrite, avec syndrome de néphrose lipoidique, et nanisme rénal, l'épreuve à l'aminophylline restant négative, il faut considérer que l'atteinte rénale est déjà profonde et fixée.

Enfin, l'*observation* n° 4 rapporte le cas d'une malade de 73 ans, atteinte d'insuffisance ventriculaire gauche, avec tension artérielle à 19-12, et stases pleuro-pulmonaires. L'azotémie est normale et il n'y a pas d'albuminurie. Si, dans ce cas, l'épreuve à l'aminophylline est positive, faisant tomber la constante d'Ambard de 0,187 à 0,081 et faisant monter le Van Slyke de 37 % à 74 %, on peut admettre que le barrage rénal était constitué, non pas par une lésion anatomique de cet organe, mais simplement par une stase, par des troubles cardio-vasculaires. C'est là, en effet, ce qui explique la conservation de l'élasticité rénale, et l'absence de signes de néphrite, autres que les valeurs pathologiques de la constante d'Ambard et du coefficient de Van Slyke.

L'épreuve à l'aminophylline semble donc avoir dans ce cas une certaine importance diagnostique.

CONCLUSION

L'action de l'injection intraveineuse de théophylline-éthylène-diamine sur des constantes d'Ambard et des coefficients de Van Slyke au cours de divers états pathologiques du rein, nous a donc semblée intéressante pour préciser la profondeur de l'atteinte rénale.

Nous avons vu, en effet, qu'elle nous a permis, dans deux cas de néphrite post-angineuse, de fixer un pronostic favorable en nous affirmant la conservation de l'élasticité, de la souplesse rénale caractéristique du rein anatomiquement indemne.

Dans quatre autres cas, au contraire, deux cas de néphrites subaiguës post-angineuses, un cas de néphrose néphrite avec nanisme rénal, et un cas de néphrite chronique, elle a montré la rigidité du tissu rénal, faisant ainsi porter un pronostic défavorable.

Dans un septième cas enfin, l'épreuve à l'aminophylline a pu nous permettre d'écarter l'éventualité d'une atteinte profonde du rein, qu'auraient pu faire soupçonner les valeurs de la constante d'Ambard et du coefficient de Van Slyke, le barrage rénal étant dû simplement à des troubles cardio-vasculaires.

On voit donc l'intérêt que l'on peut tirer dans certains cas de cette épreuve pour mesurer l'élasticité rénale, pour fixer par là-même un pronostic et aussi, peut-être, dans quelques autres cas, pour s'aider dans le diagnostic.

Enfin, dans les deux cas où l'épreuve nous a montré une bonne élasticité rénale, nous pensons que la théophylline-éthylène-diamine pourrait être employée afin de rétablir une excrétion uréique troublée, et ceci d'autant plus qu'à l'inverse de beaucoup d'autres diurétiques, l'aminophylline est d'une inocuité absolue et peut être administrée par voie intra-veineuse.

Vu le Doyen :
TIFFENEAU,

Vu le Président de thèse :
VILLARET

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Porge J.-F. — Etude critique des tests de fonctionnement rénal. (Thèse, Paris, 1938.)

Govaerts. — Fonctionnement du rein malade.

Chabanier et Lobo O'Neill. — Exploration fonctionnelle des reins.

Noël Fiessinger. — Physiopathologie des traversées de l'organisme.

Ambard. — Physiologie normale et pathologique des reins.

C. Laubry, P. Soulié, P. Laubry. — Action de la théophylline-éthylène-diamine sur la circulation coronarienne. (Arch. Mal. du cœur et des vaisseaux, mai 1937.)

Y. Bouvrain. — La théophylline-éthylène-diamine. (Le Documentaire Médical, mai 1939.)

Henri Morel. — La théophylline-éthylène-diamine.

